

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida, estable, altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea que consiste esencialmente de:
 - a. entre 120 ± 18 mg/ml de Trastuzumab;
 - b. entre 1 a 50 mM de un tampón de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$;
 - c. entre 15 a 250 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa y entre 5 a 25 mM de metionina; y
 - d. entre 0,01 a 0,08% de un tensioactivo no iónico;
2. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tampón de histidina es histidina/HCl 20 mM.
3. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la concentración de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa es 210 mM.
4. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tensioactivo no iónico es un polisorbato seleccionado de entre el grupo que consiste de polisorbato 20, polisorbato 80 y un copolímero de polietileno y polipropileno.
5. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la concentración del tensioactivo no iónico es de 0,02% (p/v), 0,04% (p/v) o 0,06% (p/v), respectivamente.
6. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea que consiste esencialmente de 120 mg/ml de Trastuzumab, 20 mM de L- histidina/HCl de pH 5.5, 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada, 10mM de metionina y 0,04% de polisorbato 20.

7. Un kit para inyección subcutánea de una formulación de anticuerpo anti-HER2 estable altamente concentrada que comprende:
- A) Un vial que contiene:
- a. 120 +/- 18 mg/ml Trastuzumab
 - b. De 1 a 50 mM de un tampón de histidina que proporciona un pH de 5.5 ± 0.6 ;
 - c. De 15 a 250 mM de α , α -trehalosa dihidratada o sacarosa y de 5 a 25 mM de metionina; y
 - d. 0.01 a 0.08% de un surfactante no iónico.
- B) Un vial que contiene 150 a 16'000 U / ml, 2000 U / ml o 12'000 U / ml de una enzima hialuronidasa.
8. El kit según la reivindicación 7, en el que la enzima hialuronidasa es rHuPH20.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA ALTAMENTE CONCENTRADA DE TRASTUZUMAB".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 13-283.797.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 16 de junio de 2017 y a mi solicitud de plazo de 31 de Agosto de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8830** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 1 a 6:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 1 a 6 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 7 y 8:** corresponden a nuevas reivindicaciones que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en la página 21 líneas 21 a 26, página 9 línea 2 a página 11 línea 13.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 7 a 11** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo con dichos cambios.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las formulaciones subcutáneas de anticuerpo anti-HER2, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 7 no es clara, pues se refiere a "estable a la congelación y descongelación" que es un resultado a alcanzar y no definen a la formulación, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales que contribuyen a la obtención de ese efecto."*
- *"Las reivindicaciones 8 a 10 no son claras ni concisas porque las características esenciales de un estuche o kits son: las composiciones farmacéuticas que conforman cada unidad funcional del estuche o kit y la proporción de los ingredientes en las composiciones farmacéuticas que conforman las unidades funcionales del estuche o kit de partes. Se sugiere al solicitante incluir en las reivindicaciones todas las características técnicas esenciales necesaria para definir el kit o estuche reclamado de la manera previamente mencionada y que se encuentran debidamente soportadas en la descripción."*

Respecto a las citadas objeciones, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial contiene las nuevas reivindicaciones 7 y 8 que definen un kit de acuerdo con los requisitos señalados por el examinador. Por favor note que la nueva reivindicación 7 define el kit a partir de dos unidades funcionales: A y B. Así mismo, define las composiciones de cada unidad funcional mediante sus componentes y proporciones. De esta manera se ha atendido a cabalidad cada una de las objeciones de claridad del examinador, y por tanto, amablemente solicito dichas objeciones sean retiradas.

Con base en todo lo anterior, me permito resaltar que el capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

4.1. **Nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones 1 a 6.**

El Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 y sus dependientes carecerían de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos US6267958 (**D1**) y WO2006044908 (**D3**).

En conexión con lo anterior, el examinador inicialmente asegura que el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga formulaciones líquidas, altamente concentradas, estables para administración subcutánea de trastuzumab que comprenden un agente tamponador de histidina, alfa trehalosa, metionina y un tensoactivo no iónico.

Teniendo en cuenta lo anterior, el examinador establece que la diferencia entre la materia divulgada en la reivindicación 1 y las enseñanzas de D1, consiste en que la solicitud define concentraciones de 120 ± 18 mg/mL de trastuzumab.

Así mismo, el examinador asegura que el efecto técnico es que se logran formulaciones de 120 mg/mL de trastuzumab estables a 24 semanas.

Por otro lado, el examinador afirma que el documento D3 se refiere a formulaciones estables de anticuerpo anti-HER2, que contienen histidina, sacarosa, metionina y polisorbato 20.

En consecuencia, el examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia incluiría un anticuerpo anti-HER2 a concentración entre 80 y 250mg/mL del documento D2 en la formulación divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. Así mismo, asegura que el documento D1 revela kits que contienen viales con la formulación del anticuerpo, así como que se conoce del estado del arte que la metionina funciona como agente antioxidante para estabilizar proteínas biofarmacéuticas¹.

Finalmente, el examinador menciona que las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Respecto al objeto de la presente solicitud

Frente a lo anterior, en primer lugar me permito señalar que **la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de anticuerpos anti-HER2 altamente concentradas, líquidas y estables.**

Específicamente, los inventores de la presente han identificado formulaciones líquidas que contienen una alta concentración del anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab que son adecuadas para inyección subcutánea y son estables durante el almacenamiento a largo plazo. Dichas formulaciones para administración subcutánea permiten proporcionar terapia con anticuerpo anti-HER2 al mejorar la conveniencia de la administración para pacientes, por ejemplo, proporcionando un medicamento que se caracteriza por una duración de administración más corta en comparación con las formas de administración conocidas, tales como la administración intravenosa.

Respecto a las diferencias entre la invención y D1

Ahora bien, me permito señalar que la diferencia entre el documento D1 y la presente invención señalada por el examinador no es la única diferencia entre dicho documento y las formulaciones reclamadas.

- En primer lugar, por favor note que D1 no describe una formulación líquida que esté lista para su uso: **D1 se refiere a formulaciones liofilizadas** (véase, por ejemplo, resumen, columna 1 "Campo de la invención", de D1). Por lo tanto, las formulaciones de D1 necesitan reconstituirse antes de la administración (véase, por ejemplo, la reivindicación 1 de D1, columna 2 de D1).

¹ Ritter, N. M., Patel, J., Kothari, R., & Tunga, R. (2011). Stability considerations for biopharmaceuticals: overview of protein and peptide degradation pathways.

En contraste, la formulación líquida de la presente invención está lista para usar sin ninguna etapa de reconstitución previa. Por lo tanto, contrario a lo que afirma el examinador el problema técnico abordado por esta solicitud no se limita a la *"necesidad de proporcionar una formulación concentrada y estable..."* ya que otro problema que se ha abordado en la presente formulación es que la necesidad de diseñar una formulación lista para usar debido a que se encuentra en estado líquido.

- Por otra parte, por favor note que D1 no describe una formulación líquida concentrada que sea estable por largos periodos de tiempo, las composiciones reconstituidas de D1 tienen concentraciones de máximo 25 mg/mL una vez reconstituidas (Tablas 4, 5 y 6).

Por el contrario, las formulaciones líquidas concentradas de la presente solicitud son adecuadas para el almacenamiento a largo plazo según lo exijan las autoridades sanitarias. Por ejemplo, de acuerdo con los datos proporcionados en los ejemplos de divulgados en la descripción originalmente presentada, las formulaciones farmacéuticas líquidas de la presente invención (particularmente la Formulación G) se pueden almacenar a 5 °C durante un tiempo prolongado. Por ejemplo, en la prueba de estabilidad acelerada a 25 °C, **la formulación permanece estable durante al menos 24 semanas.**

- Adicionalmente, D1 no divulga ni sugiere las cantidades exactas de Trastuzumab y excipientes en la formulación líquida como se reivindica, en particular no menciona las cantidades de metionina útiles en dicha formulación.

De hecho, D1 realmente aleja a la persona normalmente versada en la materia de las formulaciones de Trastuzumab altamente concentradas como la reclamada, ya que D1 afirma en la Col. 21, línea 19-26, que las concentraciones altas de proteínas ($> = 50$ mg / ml) son difíciles de lograr.

Ahora bien, D1 sugiere agregar metionina como antioxidante, pero únicamente como parte de una larga lista de posibles excipientes que se pueden usar en una formulación, sin embargo, no se divulgan las concentraciones necesarias para lograr dicho objetivo.

De esta manera, no existe ninguna motivación o sugerencia de porque una persona experta en la técnica debería seleccionar la metionina de los muchos excipientes mencionados, y mucho menos se proporciona una motivación razonable que motive de la selección de las concentraciones podrían ser útiles.

- Por último, D1 no describe ningún dispositivo o conjunto de inyección que comprenda la formulación líquida de la invención y una enzima hialuronidasa en una formulación separada, tal como es ahora reclamado en las reivindicaciones 7 y 8.

De esta manera, queda demostrado que existen diferencias importantes, adicionales a la mencionada por el examinador, entre el documento D1 y la formulación de la invención, las cuales no fueron tenidas en cuenta en el examen proporcionado por ese Despacho, y para las cuales no se proporciona ninguna motivación ni sugerencia razonable de superación.

Respecto al documento D3

Respecto al documento WO2006044908 (D3), citado por el examinador me permito señalar que la divulgación de este documento se dirige a una formulación de pertuzumab (véanse los ejemplos de D3), mientras que las presentes reivindicaciones se refieren a trastuzumab. De esta manera, una persona experta en la materia apreciaría que diferentes anticuerpos requieren diferentes estrategias de formulación, por lo que la enseñanza del anticuerpo anti-HER2 Pertuzumab no puede transferirse directamente a Trastuzumab.

Ahora bien, el examinador señala que trastuzumab se menciona en D3, sin embargo, es pertinente resaltar que dicha mención es general, pero no hay ningún ejemplo de trabajo que muestre ninguna formulación líquida y altamente concentrada de trastuzumab en D3.

De hecho, incluso si la persona normalmente versada en la materia empleara las formulaciones de pertuzumab divulgadas en D3 para obtener una formulación equivalente con Trastuzumab, dicha composición no resultaría en la invención reivindicada, puesto que D3 no recomienda el uso de metionina como segundo estabilizador en una concentración específica en combinación con alfa, alfa-trehalosa dihidrato o sacarosa en una concentración específica.

Además, ninguna de las formulaciones de pertuzumab descritas en los ejemplos de D3 contienen metionina. Si bien, D3 menciona metionina como un antioxidante dentro de una larga lista de posibles excipientes que se pueden usar en una formulación, dicho documento no proporciona ninguna motivación para seleccionar específicamente metionina, ni mucho menos una concentración específica de la misma.

También es importante tener en cuenta que las formulaciones preferidas de D3 comprenden 30 mg/ml de pertuzumab (véase el párrafo [0446] de D3). Por lo tanto, D3 no proporciona un indicador ni una enseñanza sobre cómo llegar a la formulación de Trastuzumab como se reivindica en la presente solicitud.

Además, en D3 no hay ninguna enseñanza en cuanto a un kit que contiene un vial con las concentraciones específicas de anticuerpo y tampón y un vial con una enzima hialuronidasa.

Respecto a las enseñanzas conjuntas de D1 y D3

Ahora bien, dadas las diferencias plenamente establecidas entre el documento D1 y la presente invención y las enseñanzas proporcionadas por el documento D3, es claro que no existe motivación razonable en dichos documentos para obtener una composición como la reclamada.

Particularmente, ni D1 ni D3 proporcionan motivación suficiente para para obtener composiciones concentradas líquidas estables como la reclamada en la presente solicitud, ya que no divulgan ni sugieren la selección de activos y excipientes en las concentraciones de la formulación reclamada. Es importante señalar que el documento D1 se refiere únicamente a composiciones liofilizadas, mientras que el documento D3 divulga composiciones para pertuzumab que no son equivalentes a las descritas en las nuevas reivindicaciones.

Tal como se expuso anteriormente, D1 **no proporciona motivación para la selección de concentraciones específicas altas de Trastuzumab** (Col. 21, línea 19-26) **ni mucho menos que dichas composiciones sean obtenidas directamente como soluciones líquidas listas para su uso, y que por lo tanto resultan estables durante periodos prolongados de almacenamiento.**

Por su parte, el documento D3 no proporciona ninguna motivación para superar las mencionadas diferencias entre la invención y D1. De hecho, como se expuso anteriormente D3 divulga composiciones de se dirige a una formulación de pertuzumab que no resulta en ninguna manera equivalente a las composición reclamada, **puesto que no sugiere las concentraciones de activo ni de metionina características de la invención.**

4.2. **Nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones 7 y 8.**

Finalmente, el examinador considera que la actual reivindicación 9 y sus dependientes carecerían de nivel inventivo dadas las enseñanzas de los documentos US6267958 (**D1**) y US20060104968 (**D4**).

En primer lugar, es necesario resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado ha modificado las reivindicaciones de kit (las nuevas reivindicaciones 7 y 8) con el fin de cumplir con los requisitos de claridad expuestos por el examinador, de manera que dichas reivindicaciones ahora específicamente definen el kit a partir de dos unidades funcionales: A y B. Así mismo, definen las composiciones de cada unidad funcional mediante sus componentes y proporciones

En conexión con lo anterior, el examinador inicialmente asegura que el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación porque divulga kits que contienen viales con formulaciones líquidas, altamente concentradas, estables para administración subcutánea de trastuzumab que comprenden un agente tamponador de histidina, alfa trehalosa, metionina y un tensoactivo no iónico.

Teniendo en cuenta lo anterior, el examinador establece que la diferencia entre la materia divulgada en la reivindicación 9 y las enseñanzas de D1, consiste en que la solicitud incluye un vial con una enzima hialuronidasa y la cantidad de trastuzumab que corresponde a 120mg/mL $\pm$ 18, por lo que el límite inferior es 102mg/mL.

Así mismo, el examinador asegura que no se evidencia un efecto técnico asociado a que se incluya un vial con la enzima hialuronidasa y una concentración de 2mg/mL mayor a la sugerida en D1.

Por otro lado, el examinador afirma que el documento D4 enseña kits que contienen viales con la enzima hialuronidasa, donde la enzima puede ser rHuPH20.

En consecuencia, el examinador concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría viales con enzima hialuronidasa como en el documento D4 en el kit divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. Finalmente, el examinador menciona que la reivindicación 10 no menciona características que concedan nivel inventivo al objeto de la solicitud.

Frente a lo anterior, me permito llamar la atención del examinador sobre las nuevas reivindicaciones 7 y 8 dirigidas a un kit, en donde la unidad funcional A se caracteriza por un vial que contiene: a. 120 $\pm$ 18 mg/ml Trastuzumab; b. De 1 a 50 mM de un tampón de histidina que proporciona un pH de 5.5 $\pm$ 0.6; c. De 15 a 250 mM de α , α -trehalosa dihidratada o sacarosa y de 5 a 25 mM de metionina; y d. 0.01 a 0.08% de un surfactante no iónico. Y donde la unidad funcional B comprende un vial que contiene 150 a 16'000 U/ml, 2000 U/ml o 12'000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

Tal como ya se expuso ampliamente, el documento D1 no divulga ni sugiere una composición como la característica de la unidad funcional A, ya que **no proporciona motivación para la selección de concentraciones específicas altas de Trastuzumab (Col. 21, línea 19-26) ni mucho menos que dichas composiciones sean obtenidas directamente como soluciones líquidas listas para su uso, y que por lo tanto resultan estables durante periodos prolongados de almacenamiento.**

Respecto al documento D4, es pertinente señalar que divulga glicoproteínas hialuronidasa activas neutras solubles (sHASEGP). Sin embargo, este documento no describe una formulación subcutánea sin una enzima hialuronidasa y tampoco describe una formulación de anticuerpos anti-HER2, como las reclamadas en la unidad funcional A del kit de las nuevas reivindicaciones 7 y 8.

Es más, D4 no describe formulaciones líquidas altamente concentradas del anticuerpo dirigido contra HER2 Trastuzumab o kits que comprenden un vial con una formulación tal como se reivindica en la presente solicitud de patente. Particularmente, D4 no menciona el uso de un tampón de Histidina/HCl, y mucho menos la combinación con metionina y sacarosa o trehalosa deshidratada como estabilizadores, que son característicos de la composición de la invención.

De esta manera, resulta claro que el documento D4 no motivaría a la persona normalmente versada en la materia a superar las diferencias establecidas existentes entre el documento D1 y la invención.

De esta manera, se ha demostrado que el examen presentado por ese Despacho **no tuvo en cuenta todas las diferencias existentes entre el estado de la técnica más cercano citado (D1)**, y tampoco proporciona ningún indicio de como la persona normalmente versada en la materia **se vería motivada a superar dichas diferencias para llegar a una formulación líquida, estable y altamente concentrada de Trastuzumab como la reclamada**, ya que los documentos de la técnica anterior citados (D3 o D4) no proporcionan motivación suficiente para superar dichas diferencias.

En resumen, ninguno de los documentos citados describe o sugiere una formulación líquida de alta concentración del anticuerpo dirigido contra HER2 Trastuzumab, puesto que ninguno de los citados documentos, solos o en conjunto, describe o sugiere la combinación específica de excipientes y sus concentraciones como se reivindica en la presente solicitud de patente. Por tanto, la formulación farmacéutica líquida concentrada como se reivindica en la presente solicitud, que tiene una estabilidad inesperadamente mejorada y, por lo tanto, es nueva y no obvia en vista de la técnica anterior citada.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, me permito aclarar que, contrario a lo que afirma el examinador, el capítulo reivindicatorio si tiene nivel inventivo frente a los documentos citados en la acción oficial, ya que en ningún momento es obvio llegar a la forma y las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3 o D1 y D4 del arte anterior, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar formulaciones farmacéuticas líquidas, estables, altamente concentradas de Trastuzumab para inyección subcutánea, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio inventivos y de ninguna manera se encuentran divulgados o resultan obvios a partir en los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **103 y 104** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com